

和 IFN- γ 与淋巴细胞相关。ROC 分析提示, TLR2 和 IFN- γ 对结核性胸腔积液均具有良好的诊断效能。本研究提示, 在结核性与非结核性胸腔积液鉴别诊断中, 如 TLR2 和 IFN- γ 同时均高于各自的诊断阈值, 得出最佳诊断特异度 100%, 明显高于它们各自的特异度值; 如 TLR2 或 IFN- γ 高于诊断阈值, 得出最佳诊断灵敏度为 93.9%, 均优于单独应用 TLR2 及 IFN- γ 。

3.5 本研究提示单独测定 TLR2 及 IFN- γ 均有助于诊断结核性胸腔积液, 但联合测定更能提高诊断结核性胸腔积液的敏感性和特异性, 具有更高的诊断效能。TLR2 及 IFN- γ 联合检测对结核性胸膜炎的早期临床诊断和治疗提供重要参考价值。

参考文献

- 1 Global Health Observation. Tuberculosis(TB). World Health Organization. Web site: <http://www.who.int/gho/tb/en/index.html>.
- 2 Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006[J]. Chest, 2007, 131(3): 880

-889.

- 3 Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults[J]. Cell, 1996, 86(6): 973-983.
- 4 Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis[J]. Chest, 2007, 131(4): 1133-1141.
- 5 巫艳彬, 黄陆颖, 冯挺眉, 等. TLR-2 和 TLR-4 在不同疾病胸腔积液中的水平及临床意义[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(8): 696-699.
- 6 Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(18): 2017-2021.
- 7 Tassi GF, Marchetti GP, Pinelli V. Minithoracoscopy: a complementary technique for medical thoracoscopy[J]. Respiration, 2011, 82(2): 204-206.
- 8 Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease[J]. Eur Respir J, 2003, 21(3): 539-544.
- 9 Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair[J]. Respirology, 2002, 7(3): 171-191.

[收稿日期 2013-05-31][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

课题研究·论著

初发 2 型糖尿病患者 GLP-1 水平变化对胰高血糖素及早相胰岛素分泌的影响

吴美芬, 武 革, 蔡晓玲, 陈晓铭, 方 烁, 潘海燕

基金项目: 广东省科技计划资助项目(编号:2011B031800231); 广东省医学科研基金资助项目(编号:B2011243)

作者单位: 524001 湛江, 广东医学院附属医院内分泌科

作者简介: 吴美芬(1980-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 糖尿病的发病机制。E-mail: wmf923@126.com

通讯作者: 武 革(1957-), 女, 大学本科, 医学学士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 糖尿病及甲状腺疾病的发病机制。

E-mail: wuge427@yahoo.com.cn

[摘要] 目的 探讨初发 2 型糖尿病(T2DM)患者胰高血糖素样肽-1(GLP-1)对胰高血糖素及早相胰岛素分泌的影响。方法 以新发 T2DM 患者(T2DM 组)、健康体检者(对照组)为研究对象, 采用标准馒头餐试验, 观察空腹、进餐后 30 min、120 min 静脉血浆 GLP-1 动态变化及对血浆葡萄糖、胰高血糖素、胰岛素分泌的影响。结果 初发 T2DM 组患者馒头餐各时点 GLP-1 水平平均分别较对照组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 馒头餐后 30 min、120 min 胰岛素水平显著降低($P < 0.05$), 但空腹胰岛素无明显差异($P > 0.05$); 而胰高血糖素则较对照组各时点显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。初发 T2DM 组早相胰岛素分泌指数($\Delta FINS_{30}/\Delta G_{30}$)显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 初发 T2DM 患者存在 GLP-1 分泌减少, GLP-1 缺乏可能是 T2DM 患者胰岛 β 细胞分泌缺乏及胰高血糖素分泌过多的重要因素。

[关键词] 2 型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 胰高血糖素; 胰岛素分泌指数

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)08-0736-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.08.03

Effects of the change of GLP-1 level on glucagon and early phase insulin secretion in the patients with the newly diagnosed type 2 diabetes WU Mei-fen, WU Ge, Cai Xiao-ling, et al. Department of Endocrine, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of the change of Glucagon-like peptide-1 level on glucagon and early phase insulin secretion in the patients with the newly diagnosed type 2 diabetes. **Methods** Patients with the newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM group) and healthy volunteers (control group) were used as the research object, and the standardized bread meal test was used to observe effects of the dynamic changes of GLP-1 level at 0 min, 30 min and 120 min on plasma glucose, glucagon and insulin secretion. **Results** The levels of GLP-1 at each time point in newly diagnosed T2DM group were significantly reduced compared with those of the control group respectively ($P < 0.05$); The levels of insulin at 30 min and 120 min were both significantly reduced compared with those of the control group respectively ($P < 0.05$), but the difference had no statistical significance at 0 min between two groups ($P > 0.05$); The levels of glucagon at each time point in newly diagnosed T2DM group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The first-phase insulin secretion index of newly diagnosed T2DM group was significantly reduced compared with those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of GLP-1 at each time point in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus were significantly reduced; GLP-1 deficiency might be the important factors of lack of islet beta cell secretion and increase of glucagon secretion.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Glucagon-like peptide-1 (GLP-1); Glucagon; Insulin secretion index

2 型糖尿病主要是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌绝对或相对缺陷为特征。然而, 上世纪 80 年代有学者^[1]提出了胰岛素缺乏与胰高血糖素分泌抑制受损的糖尿病双激素异常假说, 认为胰高血糖素的绝对或相对过多同样是 2 型糖尿病高血糖发生的重要因素之一, 胰岛素和胰高血糖素的分泌异常共同导致餐后高血糖的发生, 而这两种激素的分泌异常甚至在糖耐量受损时即已经出现, 但其潜在原因目前尚未完全清楚。近年来, 随着人们对胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 作用的深入认识, GLP-1 与胰岛素及胰高血糖素分泌之间的相互关联也已被人们所关注, 但研究相对较少。本文通过观察初发 2 型糖尿病患者标准馒头餐试验后血浆 GLP-1 水平变化及其对胰岛素、胰高血糖素分泌动态改变的相互关系及餐后血糖的影响作一初步探讨, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 共分为两组。初发 T2DM 组 25 例, 为 2011-04 ~ 2011-09 在我院就诊的初发 2 型糖尿病患者, 其中男 13 例, 女 12 例, 平均年龄 (47 ± 15) 岁, 体重指数 (BMI) 为 (22.3 ± 0.5) kg/m^2 , 平均病程: 0.25 ~ 12 个月。入选标准: (1) 诊断和分型符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。 (2) 年龄 30 ~ 70 岁。 (3) $\text{HbA}_{1c} < 10.0\%$ 。 (4) 从未接受过口服降糖药或胰岛素治疗, 依从性好, 知情同意, 能配合各项检查。均排除糖尿病急性并发症、充血性心力衰竭、严重肝肾功能不全及胃肠道疾病。正常对照组

18 例, 为 2011-04 ~ 2011-09 在我院进行健康体检并且经口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 证实血糖正常者, 其中男 10 名, 女 8 名, 平均年龄 (46 ± 15) 岁, BMI 为 (21.4 ± 0.4) kg/m^2 。两组年龄、性别及 BMI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法 两组受试者均禁食 8 h 于次日晨行 100 g 馒头餐试验, 分别于空腹 (0 min) 及进餐后 30 min、120 min 取静脉血 10 ml, 以全自动生化仪做血糖测定, 用化学发光免疫分析法测定血清胰岛素、胰高血糖素。另取 5 ml 静脉血置于干燥肝素试管, 并立即加入 20 μl 二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂, 3 000 r/min 于 -4°C 离心 10 min, 吸取上层血清以酶联免疫吸附法测定血清 GLP-1。以稳态模型胰岛素分泌指数 ($\text{HOMA-}\beta$)、早相胰岛素分泌指数 ($\Delta\text{FINS}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$) = $(\text{FINS}_{30} - \text{FINS}_0)/(\text{G}_{30} - \text{G}_0)$ 、晚相胰岛素分泌指数 ($\Delta\text{FINS}_{120}/\Delta\text{G}_{120}$) = $(\text{FINS}_{120} - \text{FINS}_0)/(\text{G}_{120} - \text{G}_0)$ 评价胰岛 β 细胞功能。 G_0 、 G_{30} 、 G_{120} 分别为馒头餐试验 0 min、30 min、120 min 血糖值; FINS_0 、 FINS_{30} 、 FINS_{120} 分别为馒头餐试验 0 min、30 min、120 min 胰岛素值。

1.3 统计学方法 应用 SPSS14.0 统计软件进行数据统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同时间点比较采用重复测量数据两因素多水平方差分析, 均数间两两比较采用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组血浆 GLP-1、胰高血糖素、胰岛素、胰岛素

分泌指数和血糖水平的比较表明,正常对照组人群 GLP-1 于馒头餐后 30 min 开始升高,120 min 达高峰。初发 T2DM 患者空腹、馒头餐后 30 min、120 min GLP-1 水平均显著低于对照组,以餐后 GLP-1 减低的绝对值较空腹明显,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);初发 T2DM 患者馒头餐后 30 min、120 min 胰岛素水平均显著降低 ($P < 0.05$),以早时相胰岛素分泌不足更为严重,但空腹胰岛素无明显差异 ($P >$

0.05);初发 T2DM 患者空腹、馒头餐后 30 min、120 min 胰高血糖素水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$),同样以早时相胰高血糖素水平的升高最为突出; $\Delta\text{FINS}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$ 较 $\Delta\text{FINS}_{120}/\Delta\text{G}_{120}$ 与对照组相比,胰岛素分泌降低更显著,而相对应的各时点血糖均显著高于对照组,同样也以餐后血糖升高而明显突出。见表 1。

表 1 两组胰岛素和血糖五项检测指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时点 (min)	胰岛素 (IU/ml)	GLP-1 (pmol/L)	胰高血糖素 (pg/ml)	血糖 (mmol/L)	胰岛素分泌指数 ($\Delta\text{FINS}/\Delta\text{G}$) *
初诊 T2DM 组 ($n=25$)	0	5.46 $\pm$ 0.44	11.44 $\pm$ 0.80 [▲]	70.62 $\pm$ 6.26 [▲]	10.79 $\pm$ 0.63 *	15.86 $\pm$ 1.52 [▲]
	30	13.38 $\pm$ 1.25 ^{▲*}	14.35 $\pm$ 0.98 ^{▲*}	83.44 $\pm$ 7.57 ^{▲*}	14.23 $\pm$ 0.75 ^{▲*}	2.44 $\pm$ 0.44 ^{▲*}
	120	23.41 $\pm$ 3.13 ^{▲**}	17.57 $\pm$ 1.11 *	75.58 $\pm$ 4.04 ^{▲**}	18.64 $\pm$ 0.89 ^{▲**}	2.48 $\pm$ 0.57 ^{▲*}
对照组 ($n=18$)	0	5.95 $\pm$ 0.33	17.31 $\pm$ 0.63	12.83 $\pm$ 1.20	5.06 $\pm$ 0.29	80.69 $\pm$ 7.47
	30	36.77 $\pm$ 2.60 *	21.95 $\pm$ 0.85 *	13.14 $\pm$ 1.43 *	8.97 $\pm$ 0.26 *	8.86 $\pm$ 1.36 *
	120	16.09 $\pm$ 2.09 ^{**}	24.92 $\pm$ 0.87 ^{**}	10.19 $\pm$ 1.10 ^{**}	5.93 $\pm$ 0.27 ^{**}	5.77 $\pm$ 0.86 ^{**}
F_A		35.09	45.53	67.47	38.09	28.53
F_B		18.48	23.53	28.97	21.48	19.53
F_{AB}		22.07	25.93	24.93	16.07	15.53
P_A		0.006	0.002	0.000	0.005	0.011
P_B		0.021	0.017	0.011	0.019	0.020
P_{AB}		0.018	0.015	0.016	0.028	0.031

注:A 为组间,B 为时间,AB 为交互作用;与同组相邻前一时间点比较,* $P < 0.05$;与同组 0 min 比较,* $P < 0.05$;与对照组同一时间点比较,[▲] $P < 0.05$;^{*} 0 min;HOMA-B

3 讨论

3.1 人体的血糖稳态是胰岛素和胰高血糖素两种激素共同作用的结果。在进食状态下,当血糖升高时,胰岛素的分泌及作用占主导地位,促进葡萄糖氧化和糖、蛋白质和脂肪三大营养素的合成代谢,以降低血糖水平。在空腹状态下,胰高血糖素则分泌,促进糖原分解及糖异生,将血糖维持在稳定的范围,避免低血糖的发生。正是胰岛 α 细胞分泌的胰高血糖素和 β 细胞分泌的胰岛素两种激素的协同和对峙的协调,将人体血糖维持在正常范围以内。2 型糖尿病的发生是胰岛 α 及 β 细胞激素分泌缺陷的结果^[2]。近年来,随着对 GLP-1 的深入研究发现,GLP-1 还作用于胰岛 α 细胞,通过抑制胰高血糖素的分泌,减少肝糖输出,降低空腹血糖^[3],GLP-1 的这种促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的双重作用,对维持正常血糖水平起着重要的作用。从本研究结果我们也看出,在初发 T2DM 患者空腹及馒头餐后 30 min、120 min GLP-1 水平均下降,以餐后 GLP-1 的不足较空腹值的降低明显,同时胰岛素分泌受损,胰高血糖素分泌升高,表明初发 2 型糖尿病患者存在 GLP-1 的分泌受损,而随着 GLP-1 缺乏,

不仅导致了胰岛 β 细胞分泌胰岛素减少,继而还引起胰高血糖素不恰当分泌增加。

3.2 有较多的研究表明^[4-6],2 型糖尿病患者由于 GLP-1 分泌受损,使之胰岛素分泌不足,胰高血糖素异常分泌,这是 2 型糖尿病空腹血糖升高的主要原因。在本研究中,初发 2 型糖尿病患者胰岛素分泌障碍表现为早时相的缺失较第 2 时相更为突出,由于早时相胰岛素分泌不足,胰岛素对胰高血糖素的分泌不受抑制,因而可见餐后尤其早时相胰高血糖素分泌的升高更为显著,使胰高血糖素的升糖作用不被抑制,故在本组初发的 2 型糖尿病患者餐后血糖升高的绝对值也就更为明显,这与 Rizza 等^[7]的研究结果一致,这又表明,GLP-1 对抑制胰高血糖素分泌的作用在葡萄糖转换上的贡献与 GLP-1 促进胰高血糖素的作用是相当的^[8]。

本研究结果提示,初发 2 型糖尿病患者存在 GLP-1 分泌受损,GLP-1 缺乏可能与胰岛素分泌尤其对早时相胰岛素分泌不足,不能抑制餐后胰高血糖素分泌有关。

参考文献

- 1 Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis

- of diabetes mellitus[J]. Lancet, 1975, 1(7897): 14-16.
- 2 Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J med, 2010, 362(25): 2425-2426.
- 3 Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy[J]. Exp Neurol, 2007, 203(2): 293-301.
- 4 Hare KJ. Role of GLP-1 induced glucagon suppression in type 2 diabetes mellitus[J]. Dan Med Bull, 2010, 57(9): B4181.
- 5 Holst JJ, Christensen M, Lund A, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(Suppl1): 89-94.
- 6 Lund A, Vilsbøll T, Bagger JI, et al. The separate and combined impact of the intestinal hormones, GIP, GLP-1, and GLP-2, on glucagon secretion in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(6): E1038-E1046.
- 7 Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in Type 2 diabetes: implications for therapy[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2697-2797.
- 8 Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action[J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1765-1770.
- [收稿日期 2013-04-16][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

课题研究·论著

不同浓度二甲双胍对子宫内膜癌细胞增殖与凋亡的影响

宋红林, 梁少凤

基金项目: 广西卫生厅重点科研课题(编号: 桂卫重 200972)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院妇科

作者简介: 宋红林(1971-), 女, 硕士研究生, 在读博士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤诊治。E-mail: shlt03@yahoo.com.cn

[摘要] 目的 探讨二甲双胍对子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响。方法 以不同浓度及时间二甲双胍作用 Ishikawa 细胞, 采用四甲基偶氮唑蓝比色法和流式细胞仪检测细胞增殖、凋亡和细胞周期。结果 二甲双胍抑制子宫内膜癌细胞增殖, 并与作用时间浓度相关。流式细胞仪检测提示二甲双胍作用下细胞中 G_0/G_1 期细胞比例增加, S 期细胞比例降低。结论 二甲双胍能抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖, 使细胞生长周期停滞。

[关键词] 子宫内膜肿瘤; 二甲双胍; 细胞增殖; 细胞凋亡

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)08-0739-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.08.04

Effect of metformin on proliferation and apoptosis of human endometrial carcinoma cells SONG Hong-lin, LI-ANG Shao-feng. Department of Gynecology and Oncology, Guangxi Cancer Hospital, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of metformin on proliferation, cell cycle distribution and apoptosis of human endometrial carcinoma cell lines in vitro. **Methods** The effects of metformin on proliferation, cell cycle distribution and apoptosis of Ishikawa cell lines were measured by MTT assay and fluorescence-activated cell sorting technique. **Results** Metformin potentially inhibited growth in a dose-dependent manner in Ishikawa cell lines in a dose- and time-dependent fashion. Flow cytometric analysis showed that metformin increased the number of cells in G_0/G_1 and reduced the percentage of cells in S phase. **Conclusion** Metformin is a potent inhibitor of cell proliferation in endometrial cancer cell lines.

[Key words] Endometrial carcinoma; Metformin; Cell proliferation; Cell apoptosis

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病机理尚未明了。肥胖和糖尿病是子宫内膜癌发病的

高危因素, 其共同的病理生理基础是高胰岛素血症及胰岛素抵抗。近年来研究发现, 2 型糖尿病的一